

УДК 616.366-002:616.36]-06
DOI

О. П. Цимбала, Л. Є. Лаповець, В. М. Акімова, О. І. Мартянова
ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО

ВПЛИВ ГНІЙНО-ЗАПАЛЬНИХ УСКЛАДНЕНЬ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ КАЛЬКУЛЬОЗНИЙ ХОЛЕЦИСТИТ НА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ПЕЧІНКИ

Актуальність проблеми досліджень зумовлена частими гнійно-септичними ускладненнями у хворих на гострий калькульозний холецистит, які супроводжуються наростанням ендогенної інтоксикації. Обстежено хворих на гострий калькульозний холецистит, ускладнений холедохолітіазом, гострим холангітом і місцевим перитонітом. У результаті досліджень встановлено підвищення рівня загального білірубину в сироватці крові у всіх досліджуваних групах за рахунок прямої фракції, що вказувало на механічну жовтяницю. При септичних ускладненнях гострого калькульозного холециститу відзначено збільшення рівня моноглокуроніду та зменшення диглокуроніду білірубину, що свідчило про ураження паренхіми печінки і наростання ендогенної інтоксикації; зменшення вмісту загального білка за рахунок зниження концентрації альбуміну в сироватці крові та зниження реактивності організму з наростанням ендогенної інтоксикації у хворих із гнійно-септичними ускладненнями.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: гострий калькульозний холецистит, холедохолітіаз, холангіт, перитоніт, гнійно-септичні ускладнення, ендогенна інтоксикація, білірубін, ди- та моноглокуронід білірубину, загальний білок, альбумін, імуноглобуліни класів А, G, М.

ВСТУП. Виникнення ускладнень у хворих на гострий калькульозний холецистит (ГКХ) залишається важливою проблемою сучасної медицини. Небезпечним ускладненням будь-якої абдомінальної патології є сепсис [2, 3, 5, 10]. Розвиток гнійно-запальних процесів при ГКХ супроводжується змінами властивостей альбуміну як транспортера непрямого білірубину в крові [12, 14].

Зважаючи на викладені вище аспекти проблеми, метою роботи було визначити тяжкість патологічного процесу у хворих на ГКХ із гнійно-запальними ускладненнями, ступінь ендогенної інтоксикації та функціональний стан печінки.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Обстежено 82 хворих на ГКХ, які перебували на стаціонарному лікуванні в хірургічному відділенні КМКЛШМД м. Львова. З них 1-шу групу склали хворі на ГКХ, ускладнений холедохолітіазом, – 41 (50 %) особа; до 2-ї групи ввійшов 21 (25,6 %) пацієнт із ГКХ, ускладнений гострим холангітом; 3-тю групу становили 20 (24,3 %) хворих, у яких діагностували ГКХ, ускладнений місцевим перитонітом (сепсисом). Більшість пацієнтів була працездатного віку від 35 до 57 років,

© О. П. Цимбала, Л. Є. Лаповець, В. М. Акімова, О. І. Мартянова, 2015.

переважали жінки – 49 (49,7 %), чоловіків було 33 (50,3 %). Контрольну групу склали 30 практично здорових осіб віком 25–45 років. Детоксикаційну функцію печінки оцінювали за змінами концентрації загального білка та альбуміну в сироватці крові, який визначали за реакцією з бромкрезоловим зеленим (COBAS INTEGRA 400|800) [6]. Визначали вміст білірубину та його фракцій за діазореакцією, яку запропонував у 1916 р. Ван Ден Берг [6]. Проводили диференційну діагностику жовтяниць за методом Я. М. Романишина та ін. (1992) [13]. Імуноглобуліни класів А, G, М (Ig A, Ig G, Ig M) визначали з використанням наборів для ІФА (ВЕКТОР-БЕСТ, Росія) [7]. Результати досліджень опрацьовано статистично за допомогою пакета прикладних програм “STATISTIKA 6.0”. Дані представлено у вигляді середнього значення показника (М) та стандартної похибки середнього (m). Порівнювали показники між групами за допомогою критерію Стюдента [1].

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Розвиток гнійно-запальних ускладнень супроводжується наростанням ендогенної інтоксикації, продукти якої чинять токсичний вплив на печінку, що призводить до втрати її функцій. Тяжкість патологічного процесу у хворих на ГКХ оцінювали

за показниками детоксикаційної функції печінки, отримані результати досліджень неведено в таблиці 1.

У результаті досліджень встановлено, що, залежно від тяжкості патологічного процесу, при ГКХ спостерігали динамічне зниження вмісту загального білка в сироватці крові. Так, у 1-й групі хворих на ГКХ рівень загального білка в крові практично не відрізнявся від такого у контрольній групі ($p>0,05$). У 2-й групі обстежених вміст загального білка був вірогідно на 10 % меншим порівняно з показником контрольної і 1-ї груп ($p<0,05$). У 3-й групі рівень загального білка в крові був вірогідно на 23 % нижчим від показника у контрольній групі ($p<0,05$).

Також було встановлено, що, залежно від генералізації патологічного процесу, при ГКХ спостерігали зниження концентрації альбуміну в сироватці крові. Так, у групі хворих на ГКХ, ускладнений холедохолітиазом, рівень альбуміну практично не відрізнявся від такого в контрольній групі ($p>0,05$). У 2-й групі обстежених концентрація альбуміну була на 24 % нижчою, а у 3-й групі хворих на 38 % меншою від показника в контрольній групі ($p<0,05$).

Таким чином, бачимо, що при ГКХ, залежно від тяжкості ускладнень, зменшувався рівень альбуміну в сироватці крові, що може свідчити про зниження його продукування гепатоцитами. Як відомо, одна молекула альбуміну може зв'язати 2–3 молекули білірубину, рівень якого зростає у всіх досліджуваних групах, що потребує все більшої здатності альбуміну зв'язувати і транспортувати білірубін. При ендогенній інтоксикації

білірубін погано зв'язується з білками внаслідок гіпоальбумінемії, яка може виникати також у результаті підвищеного використання альбуміну в процесах детоксикації.

Заслуговує на увагу й те, що у хворих на ГКХ при гнійно-запальних ускладненнях спостерігали відхилення імунoglobulinів усіх класів. Так, у групі пацієнтів із ГКХ, ускладненим холедохолітиазом та холангітом, констатовано зростання кількості Ig A та Ig G і зниження Ig M. У 1-й групі хворих концентрація Ig A на 20 % вища ($p<0,05$), у 2-й групі на 29 % більша порівняно з контрольною групою ($p<0,05$). Ig G у 1-й групі був вищим на 11 %, а в 2-й групі на 56 % більшим порівняно з контрольною групою. Щодо Ig M, то в 1-й групі він на 39 % був вищим порівняно з контролем і не відрізнявся у 2-й групі.

Поява гнійно-септичних ускладнень у пацієнтів 3-ї групи супроводжувалася зниженням рівня імунoglobulinів усіх класів, що вказує на зміни імунологічної реактивності, які є компонентом патогенезу запальних процесів у жовчовивідній системі. У 3-й групі пацієнтів спостерігали гіпопродукування імунoglobulinів усіх класів, що свідчить про розвиток імунної депресії в даній групі. Ig A у 3-й групі зменшився, порівняно з контролем, на 11,2 %, Ig G, порівняно з контролем, збільшився на 32 %, а порівняно з 2-ю групою зменшився на 15 % ($p<0,05$).

Відомо, що одним із найтоксичніших ендогенних метаболітів є білірубін. Зростання його концентрації при ГКХ свідчить про розвиток ендогенної інтоксикації [8, 10]. Результати досліджень фракцій білірубину неведено в таблиці 2.

Таблиця 1 – Біохімічні показники детоксикаційної функції печінки та імунної реактивності організму у хворих на гострий калькульозний холецистит із гнійно-септичними ускладненнями ($M\pm m$)

Показник	Контрольна група (n=35)	Група хворих		
		1-ша група (n=41)	2-га група (n=21)	3-тя група (n=20)
Загальний білок, г/л	78,5±0,95	78,6±1,2	70,36±1,05* [#]	60,41±0,1* [#]
Альбумін, г/л	42,5±2,2	38,6±2,01*	32,4±1,23* [#]	26,5±1,04* [#]
Ig A, г/л	1,96±0,14	2,36±0,18	2,54±0,18*	1,74±0,14* [#]
Ig G, г/л	11,5±0,92	12,8±0,95	18,0±1,0*	15,25±1,03* [#]
Ig M, г/л	1,15±0,09	1,6±0,12*	1,2±0,18	1,18±0,25

Примітки. Тут і в наступній таблиці:

1. * – вірогідність відмінності показників порівняно з контрольною групою ($p<0,05$).
2. # – вірогідність відмінності показників порівняно з 1-ю групою ($p<0,05$).
3. * – вірогідність відмінності показників порівняно з 2-ю групою ($p<0,05$).

Таблиця 2 – Зміни показників обміну білірубину в сироватці крові хворих на гострий калькульозний холецистит із гнійно-септичними ускладненнями ($M\pm m$)

Показник	Контрольна група (n=35)	Група хворих		
		1-ша група (n=41)	2-га група (n=21)	3-тя група (n=20)
Загальний білірубін, ммоль/л	8,5±0,26	11,73±0,73*	42,31±3,53* [#]	182,0±9,07* [#]
Прямий білірубін, ммоль/л	2,5±0,38	22,63±1,05*	38,62±1,36* [#]	148,16±1,36* [#]
Непрямий білірубін, ммоль/л	10,6±0,54	13,35±0,98*	17,34±0,95* [#]	40,08±1,05* [#]

Відомо, що при ендогенній інтоксикації активується ліполіз, білірубін витісняється з альбуміну плазми, утворює тимчасовий асоціат з ліпідами плазматичної мембрани та проходить крізь них за допомогою ферментних систем [6]. Гідрофобний, ліпофільний білірубін легко розчиняється в ліпідах мембран, що призводить до ушкодження тканин та порушує синтез альбуміну. Вважають, що рівень білірубину, який перевищує 30 ммоль/л, має виражений мембрано-токсичний ефект [5, 9, 11, 12, 15].

Встановлено, що у хворих на ГКХ, ускладнений холедохолітіазом, рівень загального білірубину в крові був вірогідно на 37 % більшим порівняно з показником у практично здорових осіб ($p < 0,05$). У 2-й групі хворих на ГКХ, ускладнений холангітом, він вірогідно перевищував показник у здорових людей в 4,9 раза ($p < 0,05$). У групі осіб з ГКХ та місцевим перитонітом (сепсисом) загальний білірубін у крові був вірогідно у 21,42 раза вищим, ніж у контрольній групі ($p < 0,05$), і в 15,5 раза більшим порівняно з показником у хворих 1-ї групи ($p < 0,05$). Такі показники загального білірубину в крові є причиною розвитку неспецифічного синдрому ендогенної інтоксикації [4, 10, 14].

Загальний білірубін переважно збільшувався завдяки фракції прямого білірубину. Встановлено, що у хворих на ГКХ, ускладнений холедохолітіазом, рівень прямого білірубину в крові вірогідно зростав у 9 разів порівняно з показником у практично здорових осіб ($p < 0,05$). У 2-й групі пацієнтів з ГКХ, ускладненим холангітом, він вірогідно перевищував показник у здорових людей в 1,5 раза ($p < 0,05$). У 3-й групі прямий білірубін був більшим у 6,0 разів порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$) і перевищував показник 1-ї групи в 1,7 раза.

Також встановлено зростання непрямої гіпербілірубінемії в 1,25 раза у 1-й групі порівняно з показником у практично здорових осіб ($p < 0,05$). У 2-й групі показник непрямого білірубину перевищував значення в 1,6 раза порівняно з контрольною групою, а в 3-й групі – у 3,8 раза ($p < 0,05$).

Глюкуронізація білірубину – важливий фізіологічний процес детоксикації організму, в результаті якого відбувається перетворення водонерозчинних речовин у водорозчинні, що можуть виводитися із сечею. Клітини печінки містять фермент глюкуронілтрансферазу. В процесі глюкуронізації утворюється кон'югований (зв'язаний) прямий білірубін, дві фракції диглюкуронід білірубину (80 %) та моноглюкуронід білірубину (20 %) є водорозчинними і не проходять крізь ліпіди мембран [6]. Визначення цих

фракцій дає можливість провести диференційну діагностику жовтяниць, що має важливе значення для оцінки тяжкості перебігу гострого калькульозного холециститу, ступеня інтоксикації, ефективності лікування та прогнозування хвороби [13].

При проведенні диференційної діагностики жовтяниць визначають ступінь ураження паренхіми печінки. Так, у групі хворих на ГКХ, ускладнений холедохолітіазом, у 33 % обстежених коефіцієнт діагностики жовтяниць дещо перевищував 1,0, що вказує на збільшення фракції моноглюкуроніду в цих пацієнтів [13]. Враховуючи низький вміст білірубину і високу альбумінозв'язувальну здатність у цій групі пацієнтів, білірубін не проявляв свого токсичного впливу. В решти пацієнтів цієї ж групи коефіцієнт діагностики жовтяниць був меншим 1,0. У 2-й групі обстежених з ГКХ, ускладненим холангітом, коефіцієнт не перевищував 1,0. У 3-й групі хворих на ГКХ з місцевим перитонітом (сепсисом) коефіцієнт у всіх пацієнтів був більшим 1,0, що означає наявність паренхіматозної жовтяниці. Такі показники свідчать про розвиток тяжкої печінкової недостатності та, як наслідок, низьку детоксикаційну функцію печінки, що в подальшому може призвести до тяжкої поліорганної недостатності.

ВИСНОВКИ. 1. Зменшення вмісту загального білка за рахунок зниження концентрації альбуміну в сироватці крові вказує на зниження його синтезу гепатоцитами та використання в процесах детоксикації організму і генералізації патологічного процесу в печінці, наростання інтоксикації при гострому калькульозному холециститі з гострими гнійно-септичними ускладненнями.

2. У хворих на гострий калькульозний холецистит при ускладненнях спостерігають патологічні зміни імуноглобулінів усіх класів. Відзначають активацію імунної системи з підвищенням рівня сироваткових імуноглобулінів у хворих на ГКХ, ускладнений холедохолітіазом і холангітом, та зниження реактивності організму при гострому калькульозному холециститі, ускладненому місцевим перитонітом, що відповідає пригніченню захисних сил організму при гнійно-септичних ускладненнях.

3. Рівень загального білірубину в сироватці крові зростає за рахунок фракції прямого білірубину, що вказує на механічну жовтяницю.

4. Підвищення рівня моноглюкуроніду та зниження вмісту диглюкуроніду білірубину свідчать про ураження паренхіми печінки при гнійно-септичних ускладненнях.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Боровиков В. STATISTICA: искусство анализа данных на компьютере. Для профессионалов / В. Боровиков. – СПб. : Питер, 2001. – 656 с.
2. Білоокий В. В. Патогенетичне обґрунтування тяжкості перебігу жовчного перитоніту / В. В. Білоокий, Ю. Є. Роговий, В. П. Пішак // Укр. мед. вісн. – 2004. – 8, № 1. – С. 156–159.
3. Білоокий В. В. Роль ушкодження кишечнику в патогенезі розлитого жовчного перитоніту / В. В. Білоокий, Ю. Є. Роговий // Шпитальна хірургія. – 2004. – № 4. – С. 121–124.
4. Иванченкова Р. А. Хронические заболевания желчевыводящих путей / Р. А. Иванченкова. – М. : Атмосфера, 2006. – 416 с.
5. Іванюта Л. І. Ендогенна інтоксикація. Причини виникнення, значення для клінічного застосування / Л. І. Іванюта, І. О. Баранецька // Здоров'я жінки. – 2006. – № 1 (25). – С. 252–256.
6. Клінічна біохімія : підручник / за заг. ред. Г. Г. Луцької. – К. : Атіка, 2023. – 1156 с.
7. Посібник з лабораторної імунології / [Л. Є. Лаповець, Б. Д. Луцький, Г. Б. Лебедь та ін.]. – Львів, 2014. – 290 с.
8. Мілков Б. О. Біліарний перитоніт / Б. О. Мілков, В. В. Білоокий. – Чернівці : Прут, 2003. – 151 с.
9. Павловський М. П. Сучасна діагностика і принципи лікування хворих з гнійним та абсцедивним холангітом / М. П. Павловський, В. І. Коломійцев, Т. І. Шахова // Тавр. мед.-біол. вестн. – 2003. – 4. – С. 103–106.
10. Роль ендогенної інтоксикації у розвитку порушень неспецифічної резистентності та імунологічної реактивності у хворих з токсикоз-септичним біліарним синдромом / М. М. Стець, Г. Л. Насташенко, О. І. Осадча [та ін.] // Шпитальна хірургія. – 2005. – № 4. – С. 19–22.
11. Современные методы лечения больных с острым холангитом / С. Ф. Багненко, М. И. Кузьмин-Крутецкий, М. Ю. Кабанов [и др.] // Клініч. хірургія. – 2006. – № 9. – С. 85–86.
12. Сывороточный альбумин: свойства, функции, и их оценка при критических состояниях / Ю. А. Грызунов, И. О. Закс, В. В. Мороз [и др.] // Анестезиол. и реаниматол. – 2004. – № 6. – С. 68–74.
13. А. с. 1714506 СССР, А1 01. Способ дифференциальной диагностики острого вирусного гепатита и механической желтухи / Я. Н. Романишин, О. О. Ястремская, Е. А. Захария, М. В. Кинах (СССР). – № 3352 від 23.02.92, Бюл. № 7.
14. Program of clinical-laboratory monitoring biochemical markers of estimation from endogen intoxication during chronic and acute cholecystitis / N. V. Bezruchko, V. G. Vasilkov, N. Yu. Ketina [et al.] // Вестник ТГПУ (TSPU Bulletin). – 2011. – № 8. – Р. 115–117.
15. Oettl K. Physiological and pathological changes in the redoxstate of human serum albumin critically influence its binding properties / K. Oettl, R. F. Stauber // British Journal of Pharmacology. – 2007. – 151. – Р. 580–590.

О. П. Цимбала, Л. Е. Лаповец, В. Н. Акимова, О. И. Мартынова
Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

ВЛИЯНИЕ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ КАЛЬКУЛЕЗНЫМ ХОЛЕЦИСТИТОМ НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПЕЧЕНИ

Резюме

Актуальность проблемы исследований обусловлена частыми гнойно-септическими осложнениями у больных острым калькулезным холециститом, которые сопровождаются нарастанием эндогенной интоксикации. Обследовано больных острым калькулезным холециститом, осложненным холедохолитиазом, острым холангитом и местным перитонитом. В результате исследований установлено повышение уровня общего билирубина в сыворотке крови во всех исследуемых группах за счет прямой фракции, что указывало на механическую желтуху. При септических осложнениях острого калькулезного холецистита отмечено увеличение уровня моноглобулина и уменьшение диглобулина билирубина, что свидетельствовало о поражении паренхимы печени и нарастании эндогенной интоксикации; уменьшение содержания общего белка за счет снижения концентрации альбумина в сыворотке крови и снижение реактивности организма с нарастанием эндогенной интоксикации у больных с гнойно-септическими осложнениями.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: острый калькулезный холецистит, холедохолитиаз, холангит, перитонит, гнойно-септические осложнения, эндогенная интоксикация, билирубин, ди- и моноглобулины билирубина, общий белок, альбумин, иммуноглобулины классов А, G, М.

THE INFLUENCE OF INFLAMMATORY COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH ACUTE CALCULOUS CHOLECYSTITIS ON THE LIVER FUNCTIONAL STATE

Summary

The urgency of the problems caused by frequent research septic complications in patients with acute calculous cholecystitis (ACC), accompanied by increase of endogenous intoxication. The study involved patients with ACC complicated with choledocholithiasis, acute cholangitis and local peritonitis. The studies found an increase in levels of total serum bilirubin in all groups due to direct fraction, indicating obstructive jaundice. The increase ratio of bilirubin monoglykuronid/diglucuronide more than 1.0 in septic complications of ACC indicate liver parenchyma lesion and growth of endogenous intoxication. The reduction in serum total protein content by reducing the concentration of albumin in the blood and decrease the reactivity of the organism with the increase of endogenous intoxication in patients with septic complications is observed.

KEY WORDS: acute calculous cholecystitis, choledocholithiasis, cholangitis, peritonitis, purulent-septic complications, endogenous intoxication, bilirubin, di- and monoglykuronid bilirubin, total protein, albumin, immunoglobulins, Ig A, Ig G, Ig M.

Отримано 28.04.15

Адреса для листування: В. М. Акімова, вул. Угорська, 5, кв. 9, Львів, 79034, Україна, e-mail: viorikakimova@gmail.com.